

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 42 01 173 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁵:
A 61 K 31/44

②1 Aktenzeichen: P 42 01 173.6
②2 Anmeldetag: 17. 1. 92
④3 Offenlegungstag: 22. 7. 93

DE 42 01 173 A 1

⑦1 Anmelder:

Alfatec-Pharma GmbH, 6900 Heidelberg, DE

⑦4 Vertreter:

Kuhnert, R., Dipl.-Ing.; Wacker, P., Dipl.-Ing.
Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Fürniß, P., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat.; Brandl, F., Dipl.-Phys., Pat.-Anwälte;
Hübner, H., Dipl.-Ing., Rechtsanw.; Röß, W.,
Dipl.-Ing.Univ.; Kaiser, J.,
Dipl.-Chem.Univ.Dr.rer.nat.; Winter, K., Dipl.-Ing.;
Roth, R., Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte, 8050 Freising

⑦2 Erfinder:

Wunderlich, Jens-Christian, 6900 Heidelberg, DE;
Schick, Ursula, 6908 Wiesloch, DE; Werry, Jürgen,
Dr., 6700 Ludwigshafen, DE; Freidenreich, Jürgen,
Dr., 6905 Schriesheim, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Dihydropyridinderivate enthaltende Pellets, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Akutarzneimittel gegen Herz-Kreislaufkrankungen

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft Dihydropyridinderivate enthaltende Pellets, bestehend aus einer Dispersion des Dihydropyridinderivats in einer Matrix, die vorwiegend aus einem Gerüstbildner, nämlich Gelatine, fraktionierter Gelatine, einem Kollagenhydrolysat und/oder einem Gelatinderivat besteht. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridinderivaten enthaltenden Pellets sowie ihre Verwendung als Akutarzneimittel gegen Herz-Kreislaufkrankungen.

DE 42 01 173 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Dihydropyridinderivate enthaltende Pellets, bestehend aus einer Dispersion des Dihydropyridinderivats in einer Matrix, die vorwiegend aus einem Gerüstbildner, nämlich Gelatine, fraktionierter Gelatine, einem Kollagenhydrolysat und/oder einem Gelatinederivat besteht. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridinderivat enthaltenden Pellets sowie ihre Verwendung als Akutarzneimittel gegen Herz-Kreislaufkrankungen.

Dihydropyridinderivate gehören pharmakologisch gesehen zu den Calciumantagonisten. Sie sind bei einer Reihe von Herz-Kreislaufkrankungen indiziert, wie z. B. koronarer Herzkrankheit, arterieller Hypertonie, Angina pectoris usw. Die Verordnungshäufigkeit von ca. 700 Mio. definierten Tagesdosen im Jahr 1989 belegt sehr deutlich die Marktstellung dieser Stoffgruppe. Der erste Vertreter aus dieser Gruppe der Dihydropyridinderivate, das Nifedipin (1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridincarbonsäuredimethylester, $C_{17}H_{18}N_2O_6$) wurde inzwischen durch eine Reihe von potenten Derivaten, den sogenannten "Second-Generation-Dihydropyridinen" ergänzt, besonders Nitrendipin 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridincarbonsäure-ethyl-methylester, $C_{18}H_{20}N_2O_6$ und Nisoldipin Isobutyl-methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat, $C_{20}H_{24}N_2O_6$.

Die Dosierung von handelsüblichen Nifedipin-Akut-Arzneimitteln bei Einzelgabe beträgt üblicherweise 5–10 mg, neuere Dihydropyridinderivate werden z. T. noch niedriger dosiert.

Um Dihydropyridine, besonders Nifedipin in eine im Organismus ausreichend schnell den Wirkstoff freisetzende Applikationsform zu bringen, sind vielfach galenische Entwicklungen vorgeschlagen worden. Diese stellen jedoch sämtlich Kompromisse dar, weil einerseits die Schwer- bzw. Unlöslichkeit dieser Wirkstoffe im physiologischen Milieu ihre schnelle Freisetzung aus Arzneiformen begrenzt bzw. erschwert. Andererseits ist die schnelle Freigabe aber Voraussetzung für einen möglichst schnellen Wirkeintritt nach der Applikation. Diese Vorgänge sind für die Steigerung der Patienten-Compliance nicht unerheblich.

Zur Zeit gebräuchliche, technologische Methoden bei der Herstellung von Akutarzneiformen von Dihydropyridinderivaten, besonders Nifedipin, sind die folgenden:

- Verarbeitung der Wirkstoffe mit Lösungsvermittlern (Tensiden) und zusätzlich
- Lösen der Wirkstoffe in organischen Lösungsmitteln, z. B. Polyätheralkohole des Tetrahydrofurfurylalkohols.

Wegen der bekannten Lichtempfindlichkeit der Dihydropyridine kann eine konventionelle, eingefärbte Weichgelatine kapsel z. B. als Träger (Lichtschutz) für ein oben erwähntes Nifedipin-Solubilisat bzw. eine Nifedipin-Lösung in einem organischen Lösungsmittel dienen. Nach Applikation soll das Nifedipin aus der Arzneiform in feiner Form freigesetzt werden. Dabei ist aber zu bedenken, daß der Wirkstoff danach nicht wirklich frei vorliegt, sondern zuerst aus seinem Komplex mit dem Lösungsvermittler entlassen werden muß, mit dem Nachteil daß er für den Organismus nicht ausreichend schnell verfügbar ist. Ferner ist bei diesem Vorgang auch stets das Risiko gegeben, daß Nifedipin unter phy-

siologischen Bedingungen in größerer kristalliner Form ausfällt, sobald kein Lösungsvermittler (Tensid) mehr wirksam ist. Darüber hinaus ist die Verwendung von Tensiden oder organischen Lösungsmitteln aus toxikologischen Erwägungen nicht unbedenklich.

Flüssige, tropffähige Nifedipin-Zubereitungen sind ebenfalls handelsüblich. Beim Patienten sind diese Nifedipin-Tropfen eine sehr beliebte Applikationsform, besonders bei älteren Patienten, die das Schlucken von festen Formlingen (Tabletten, Kapseln) als unangenehm empfinden bzw. damit Schwierigkeiten haben. Darüber hinaus besitzen sie den Vorteil der guten Dosierbarkeit.

Obwohl flüssige Arzneizubereitungen, technologisch gesehen, eigentlich gut konzipierte Akutarzneiformen darstellen (der Prozeß des Zerfalls von festen, "single-unit"-Formen wie beispielsweise Tabletten oder Kapseln entfällt) sind diese Zubereitungen im Falle der Dihydropyridine nicht zeitgemäß. Zum einen aus den bereits oben angeführten Gründen (Tensideinsatz und/oder organische Lösungsmittel), zum anderen aus einem weiteren, noch weitreichenderen Grund, der in dieser Wirkstoffklasse selbst zu suchen ist. Bekanntermaßen sind Dihydropyridine stark lichtempfindlich und neigen zur Zersetzung, insbesondere in Lösungen.

Daher ist besonders beim Entnehmen von Nifedipin-Tropfen durch den Patienten aus dem Vorratsgefäß eine partielle Zersetzung des Nifedipins durch Lichtzutritt, noch vor der Einnahme, nie auszuschließen. Da diese Dosierung, besonders bei älteren Patienten ein recht zeitaufwendiger Vorgang ist, wird damit das Risiko einer Wirkstoffzersetzung vor der eigentlichen Applikation noch verstärkt.

Ferner ist zu berücksichtigen, daß selbst die Aufbewahrung von Nifedipin-Tropflösungen in braunen oder dunkel eingefärbten Glasflaschen keine ausreichende, längere Lagerstabilität (Schutz vor Lichtzutritt) bieten kann.

Für Dihydropyridinderivate ist eine Applikation als schnell anflutende Akutform, wobei die Zubereitung selbst eine Wirkstofflösung darstellt, aus pharmakologischen Erwägungen erwünscht bzw. vorteilhaft. Jedoch kann aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs, wie beispielsweise ungenügende Wasserlöslichkeit, Lichtempfindlichkeit in Lösung etc. diese Darreichungsform technologisch nicht oder nur unter Umwegen realisiert werden.

Der vorliegenden Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde ein Arzneimittel für die orale bzw. perorale Applikation von Dihydropyridinderivaten, besonders Nifedipin, bereitzustellen, das für eine schnelle Arzneistofffreisetzung geeignet ist und die Probleme des Standes der Technik überwindet.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Dihydropyridinderivate enthaltende Pellets gelöst, welche im wesentlichen bestehen aus einer Dispersion des Dihydropyridinderivats in einer Matrix, die vorwiegend aus einem Gerüstbildner, nämlich Gelatine, fraktionierter Gelatine, einem Kollagenhydrolysat und/oder einem Gelatinederivat besteht.

Die erfindungsgemäßen Formkörper benötigen keine äußeren Umhüllungen (Blister, Hohlkörper als Gießformen etc.) während der Herstellung (Formgebung). Das Produkt fällt, bedingt durch den Herstellungsprozeß, als freifliegendes Gut an. Dabei liegt das Dihydropyridinderivat nicht in bekannter flüssiger, lösungsvermittelter, sondern in trockener Form vor, wobei zugleich eine beschleunigte Wirkstofffreigabe aus dieser Zubereitung unter physiologischen Bedingungen erfolgt.

Im Rahmen der Erfindung handelt es sich um runde, einheitliche Formkörper mit Korngrößen im Bereich von 0,2—12 mm.

Dabei kann in Abhängigkeit vom Dosierverfahren (Tropfvorrichtung) verfahrensbedingt eine KorngröÙeneinheitlichkeit von über 70% erreicht werden, die sich durch Klassieren noch zusätzlich erhöhen läÙt. Gerade diese Einheitlichkeit der erfindungsgemäÙen Pellets zeichnet sie als besonders gut geeignet für den pharmazeutischen Anwendungszweck aus.

Die erfindungsgemäÙen Pellets besitzen zahlreiche Vorteile gegenüber dem Stand der Technik.

Der Wirkstoff liegt inkorporiert im Trägergerüst in völlig trockener Form vor. Chemische Veränderungen, z. B. durch Hydrolyse sind wegen des Feuchtigkeitsausschlusses nicht möglich. Außerdem kann das entsprechende Dihydropyridinderivat, besonders Nifedipin auf diese Weise auch vorteilhaft vor Lichtzutritt und somit vor Zersetzung geschützt werden. Dieser Schutz kann noch verstärkt werden, wenn das Trägergerüst (Matrix) der erfindungsgemäÙen Pellets beispielsweise pharmazeutisch geeignete, gelbe Farbstoffe enthält, oder man im Falle von Gelatine eine Gelatinesorte mit ausgeprägter gelblicher Eigenfarbe auswählt.

Nach Kontakt der erfindungsgemäÙen Formkörper mit Wasser oder einer physiologischen Flüssigkeit wird jedoch das Trägergerüst aufgrund seiner speziellen, erfindungsgemäÙen Eigenschaften sehr schnell aufgelöst und der inkorporierte Wirkstoff wird freigegeben. Dieser Vorgang ist von besonderer Bedeutung, wenn man bedenkt, daß in der Praxis nach oraler Applikation der erfindungsgemäÙen Pellets der Wirkstoff infolge Speicheleinwirkung praktisch sofort vollständig freigesetzt wird und damit bereits in der Mundhöhle für die Resorption zur Verfügung steht. Hiermit ist eine wesentlich patientengerechtere Alternative zu den herkömmlichen Nifedipin-ZerbeiÙkapseln auf Weichgelatinebasis gegeben.

Auch wenn beispielsweise kein Wasser o.ä. Flüssigkeiten zur Medikamenteneinnahme zur Verfügung stehen, erweisen sich die erfindungsgemäÙen Pellets besonders vorteilhaft. Nach Zerfall des Trägergerüsts infolge Speicheleinwirkung kann der resultierende Rückstand problemlos geschluckt werden.

Der Gerüstbildner der erfindungsgemäÙen Formkörper bildet ein lockeres, poröses Netzwerk aus, in das der Wirkstoff inkorporiert vorliegt. Als Voraussetzung ist dabei einzig zu fordern, daß keine Inkompatibilitäten zwischen dem Wirkstoff und dem Gerüstbildner auftreten. Nach Kontakt mit Wasser oder einer wäÙrigen Flüssigkeit, wie z. B. im physiologischen Milieu dringt diese über die Poren in das Netzwerk ein und führt damit zu einem sehr schnellen Zusammenbruch der vorher mechanisch stabilen Form. Als Folge davon wird der Wirkstoff freigegeben.

Als Gerüstbildner eignen sich erfindungsgemäÙ praktisch alle hydrophilen bzw. wasserlöslichen makromolekularen Substanzen, wie z. B. Polysaccharide wie Dextrane mit niedrigem durchschnittlichen Molekulargewicht (z. B. 40 000—100 000 D), Dextrine, Alginate (z. B. Natriumalginat), Polyvinylpyrrolidon, Polypeptide wie Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate, Kombinationen der vorgenannten Stoffe in unterschiedlichen Anteilen.

Vorzugsweise werden Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate, kaltwasserlösliche Gelatinederivate oder Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung unter-

halb 10^5 D als Hauptbestandteile verwendet; besonders bevorzugt sind Kollagenhydrolysate, kaltwasserlösliche Gelatinederivate oder Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb 10^5 D. Die Pellets zerfallen überraschenderweise in Wasser von Raumtemperatur bzw. im physiologischen Milieu innerhalb von 30 Sekunden und geben somit praktisch die gesamte in ihnen enthaltene Wirkstoffmenge frei.

Gerade mit Kollagenhydrolysaten, deren Maximum der Molekulargewichtsverteilung im Bereich von 10^4 — $9,5 \times 10^4$ D liegt, oder mit Gelatine wurde ein natürliches Biopolymer gefunden, das einerseits ein pharmazeutisch anerkannter und vielgebräuchlicher Hilfsstoff ist. Zum anderen werden durch die in neuester Zeit verbesserte Herstellungstechnologie (siehe dazu die unten erwähnte Patentanmeldung P 41 40 195.0 der Anmelderin) dieser Stoffe stets konstante und reproduzierbare Eigenschaften der erfindungsgemäÙen Formkörper erreicht. Solche Gerüstbildner ergeben beispielsweise stets den schnellsten Zerfall des makromolekularen Gerüsts der erfindungsgemäÙen Pellets bei hohen mechanischen Stabilitäten.

Werden nun die erfindungsgemäÙen Pellets, die Wirkstoffe aus der Gruppe der Dihydropyridine enthalten, in geeignete Dosiervorrichtungen (Dosierspender o. ä.), die ein bequemes, einzelnes Entnehmen gestatten, abgefüllt, so läÙt sich damit ein Akut-Arzneimittel darstellen, das in bezug auf die Stabilität, Arzneimittelsicherheit, Handhabung und Anwendung den Produkten des Standes der Technik überlegen ist.

Man ist jedoch nicht nur auf diesen Anwendungszweck beschränkt. Aufgrund der einheitlich runden Form und der damit verbundenen guten FlieÙeigenschaften ergibt sich eine hohe Dosiergenauigkeit. Diese Eigenschaften und weiterhin hohe Bruchfestigkeit bei geringer Friabilität zeichnen die erfindungsgemäÙen Pellets als hervorragend geeignete Zwischenprodukte für weitere Verarbeitungsschritte aus. Sie lassen sich daher erstaunlicherweise direkt zu Tabletten verpressen, ohne Verlust der günstigen Wirkstoff-Freigabeeigenschaften. Solche Tabletten zeichnen sich ebenfalls durch hohe Bruchfestigkeit bei geringer Friabilität aus. Überraschenderweise besitzen sie noch weitere neue Eigenschaften. So erfolgt beispielsweise unter Prüfbedingungen (Dissolutiontestapparatur gemäß USP) kein Zerfallsprozeß in kleinere Granulatpartikel wie bei konventionellen Tablettenformulierungen, sondern eine vollständige Auflösung des Gerüstmaterials, in der Regel innerhalb von 5 Minuten. Offensichtlich bleiben die guten Auflösungseigenschaften der Gerüstmatrix damit auch nach dem Komprimieren erhalten. Die Tabletten lösen sich ohne vorgelagerten Zerfall direkt auf. Im Gegensatz dazu zerfallen aus herkömmlichen Granulaten verpreßten Tabletten zuerst immer in Granulatpartikel, die sich erst anschließend auflösen können.

Ebenso können die erfindungsgemäÙen Pellets zur technologischen Entwicklung von anderen Arzneiformen in erstaunlich vielfältiger Art und Weise eingesetzt werden.

Eine Weiterverarbeitung, wie z. B. das Abfüllen in Hartgelatine kapseln ist aufgrund ihrer runden, einheitlichen Form mit hoher Dosiergenauigkeit problemlos möglich.

Da die erfindungsgemäÙen Pellets hohe mechanische Stabilität besitzen, können sie sogar mit pharmazeutisch gebräuchlichen Filmbildnern überzogen werden, z. B. zur Erzielung von Magensaftresistenz. Durch Kombination von überzogenen und nicht überzogenen Pellets in

üblichen Hartgelatinekapselformen lassen sich damit den Wirkstoff gepulst freisetzende Arzneiformen realisieren.

Durch Kombination von Pellets, die Wirkstoffe aus unterschiedlichen Indikationsgruppen enthalten, lassen sich Kombinationspräparate erhalten, z. B. durch Abfüllen in übliche Hartgelatinekapselformen. Sinnvolle Kombinationen können beispielsweise sein:

Dihydropyridinderivat + beta-Sympathicolyticum oder Diureticum.

Andere Anwendungszwecke sind z. B. das Abfüllen in Beutel zu Trinkgranulaten (-pellets) oder die Verwendung zur Bereitstellung von Initialdosen in Retardarzneiformen etc.

Von einem einzigen Produkt — den erfindungsgemäßen Formkörpern — ausgehend ist damit eine beträchtliche technologische Anwendungsbreite gegeben.

Zur Pelletherstellung wird erfindungsgemäß ein Verfahren vorgeschlagen, das nicht nur mit einer Vielzahl von makromolekularen Stoffen durchführbar ist, sondern darüberhinaus den technologischen Aufwand bei sehr leicht kontrollierbarem Verfahrensablauf minimal hält und somit einfach und wirtschaftlich durchzuführen ist.

Weitere Ausführungen hierzu sind in den "Wirkstoff(e) enthaltendes Granulat oder Pellet mit einem Gerüst aus hydrophilen Makromolekülen und Verfahren zu seiner Herstellung" und "Aloe Vera-Extrakt enthaltende Pellets, ihre Herstellung und ihre pharmazeutische oder kosmetische Verwendung" genannten Patentanmeldungen der Alfatec-Pharma GmbH (interne Aktenzeichen: 11AL27024 bzw. 11AL27154) enthalten, deren Inhalt auch zur Offenbarung der vorliegenden Patentanmeldung gemacht wird.

Der erste Schritt des Verfahrens besteht darin, dass man das hydrophile Makromolekül, insbesondere Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate oder auch Mischungen von makromolekularen Stoffen in einem geeigneten Lösungsmittel — Wasser als Lösungsmittel der Wahl ist in den meisten Fällen zu bevorzugen — löst. Dabei kann Anwendung von Wärme erforderlich sein, wie z. B. bei Gelatine eine Temperatur von 37°C oder mehr, um ein Gelatinesol zu erhalten.

Weitere Hilfsstoffe wie z. B. zusätzliche Gerüstbildner, Füllstoffe, Dispergiermittel, pH-Korrigentien, Emulgatoren, Stabilisatoren, Kosolvenzien, pharmazeutisch gebräuchliche oder sonstige Farbstoffe, Konservierungsmittel oder Geschmackskorrigentien können der Grundmasse zugesetzt werden.

Konzentrationsbereiche der hydrophilen Makromoleküle, insbesondere Gelatine, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate liegen bevorzugt unterhalb von 30% (Gewichtsprozent), z. B. im Bereich von 3—15%, bezogen auf die zu verarbeitende Masse ohne Wirkstoff.

Konzentrationsbereiche der zusätzlichen Gerüstbildner, wie beispielsweise Dextrane, Saccharose, Glycinß, Lactose, Polyvinylpyrrolidon, insbesondere aber Mannit liegen unterhalb von 30% (Gewichtsprozent), z. B. im Bereich von 0—15%, bezogen auf die zu verarbeitende Masse ohne Wirkstoff. Vorzugsweise ist der Anteil an zusätzlichem Gerüstbildner nicht größer als der Anteil an dem eigentlichen Gerüstbildner.

Diese Stoffe, insbesondere aber Mannit, können als Füllkomponenten die Stabilität des polymeren Gerüsts in den erfindungsgemäßen Pellets verbessern und somit auch deren mechanische Eigenschaften.

Im zweiten Schritt wird das Dihydropyridinderivat in möglichst feinteiliger Form in der Lösung des hydrophilen Makromoleküls dispergiert.

Das im zweiten Schritt beschriebene System wird nun im dritten Schritt zur Formgebung über ein geeignetes Dosiersystem in eine tiefkalte, leicht verdampfbare Flüssigkeit eingetropft, bevorzugt in ein Tauchbad mit flüssigem Stickstoff. Jeder diskrete Tropfen nimmt dabei einerseits bereits während des freien Falls, andererseits im Tauchbad durch die um ihn entstehende Gashölle bzw. die Grenzflächenspannung System/Gas Kugelgestalt an, bevor ein vollständiges Ausfrieren erfolgt. Gerade dieses schnelle, aber dennoch kontrolliert steuerbare Gefrieren fixiert den gegebenen Zustand des Systems augenblicklich, d. h. es kann kein Arzneistoff in das umgebende Medium diffundieren, gelöster Arzneistoff kann nicht mehr auskristallisieren, Suspensionen können nicht mehr sedimentieren, kolloide Dispersionen (Nanosole) zeigen keine Ostwald-Reifung, Emulsionen können nicht mehr brechen, thermisch empfindliche oder feuchtigkeitsempfindliche Stoffe werden cryokonserviert, das Trägergerüst kann nicht zusammenschrumpfen usw. Das Herstellungsverfahren mit einem inerten Flüssiggas hat also keine nachteilige Beeinflussung oder Veränderung des Produkts zur Folge, was einen großen Vorteil darstellt. Die gewünschten Eigenschaften werden beibehalten.

Als Dosiersysteme eignen sich alle Vorrichtungen, die diskrete, gleichmäßige Tropfen vorherbestimbarer Größe erzeugen können, z. B. pipettenartige Tropfvorrichtungen, geeignete Sprüh- oder Zerstäubungsdüsen oder peristaltische Pumpen.

Weiterhin können für das erfindungsgemäße Verfahren Dosiervorrichtungen mit Einstrahldüsen, wie sie von Verkapselungsverfahren, z. B. dem Globex-Verfahren oder von der Spherex-Maschine der Firma Freund bekannt sind, und das zu tropfende Gut ggf. getaktet oder intermittierend ausstoßen.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens setzt das von Messer Griesheim GmbH entwickelte Cryopel®-Dosiersystem (basierend auf DE-OS 37 11 169) ein. In Verbindung mit einer Tauchfrostanlage, der Cryopel®-Anlage ist das Scaling-up des erfindungsgemäßen Verfahrens besonders einfach. Diese Anlage, die mit flüssigem Stickstoff betrieben werden kann, zeichnet sich besonders durch ihre Wirtschaftlichkeit aus. Die Gefrierleistung beträgt je nach Produktzusammensetzung bis zu 30 l pro Stunde. Dabei ist diese Anlage aufgrund ihrer günstigen Abmessungen überall und darüberhinaus sogar für Sterilbetrieb einsetzbar. Kontinuierliche Arbeitsweise bei geringem Wartungs- und Reinigungsaufwand ermöglicht die wirtschaftliche Umsetzung des erfindungsgemäßen Verfahrens in den industriellen Maßstab. Großtechnische Anlagen sind bereits im Einsatz und erbringen Stundenleistungen von bis zu 400 kg.

Sollte das zu verarbeitende System nicht ausreichend fließ- bzw. tropffähig sein, kann z. B. weiterer Wasserzusatz erfolgen, die Verarbeitungstemperatur erhöht werden oder aber auch Druck bei der Dosierung zur Anwendung kommen. Im umgekehrten Falle (System zu niedrigviskos) ist analog Unterdruck anzuwenden. Auf diese Weise gewährleistet man gleichmäßige Bildung, wie auch Abriß der einzelnen Tropfen. Die Verarbeitungstemperatur kann in weiten Bereichen variiert werden, liegt aber bevorzugt unterhalb von 80°C im Falle von Gelatine.

Somit können Massen, deren Viskosität sich in einem

weiten Bereich bewegt, z. B. mit der Cryopel®-Dosier-
vorrichtung im Bereich von 1×10^{-3} bis $12,5 \text{ Pa} \cdot \text{s}$, pro-
blemlos dosiert werden.

Weitere tiefkalte Flüssigkeiten, die sich für das erfin-
dungsgemäße Verfahren eignen können, sind z. B. flüssi-
ge Edelgase wie Argon, flüssige Luft, Methanol-Trocke-
neisgemische oder Kühlsole.

In Abhängigkeit vom gewählten Dosiersystem kann
eine Korngrößeneinheitlichkeit von über 70% erreicht
werden, die sich durch Klassieren noch zusätzlich erhö-
hen läßt. Gerade diese Einheitlichkeit der erfindungsge-
mäßten Pellets macht sie als pharmazeutisch technologi-
sche Grundform bzw. Arzneiform gegenüber her-
kömmlichen Pellets ideal und ermöglicht die Herstel-
lung einzeldosierter Arzneiformen (z. B. Pellets von
4—12 mm Durchmesser).

Die gefrorenen Pellets werden nach der Herstellung
oder aber nach dem Trocknungsprozeß (siehe unten)
klassiert, wenn dies erforderlich sein sollte, um eine re-
produzierbare Korngröße zu erhalten. Fehlgrößen könn-
en erneut dem Gesamtprozeß zugeführt werden, so
daß ein verlustfreies bzw. verlustarmes Arbeiten durch
Rückführung gewährleistet ist.

Im vierten Verfahrensschritt werden die gefrorenen
Pellets in eine Gefriertrocknungsanlage überführt. Es ist
aber ebenso möglich, das Produkt bei entsprechend tie-
fen Temperaturen, z. B. -30°C , zunächst zwischenzula-
gern.

Die Sublimation des festen (gefrorenen) Lösungsmi-
tels bei der Gefriertrocknung führt dann zum Endpro-
dukt. Das Trägermaterial bildet ein Netzwerk mit feinen
Kanälen und Poren aus.

In Ausnahmefällen kann das erfindungsgemäße Ver-
fahren auch ohne den Gefriertrocknungsschritt prinzi-
piell durchgeführt werden. Allerdings werden dann
überwiegend nur unförmige Granulate erhalten.

Die getrockneten Pellets werden dann der Gefrier-
trocknungsanlage entnommen und können weiterverar-
beitet werden.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfah-
rens genügt es im einfachsten Fall, eine wäßrige Gelati-
nelösung mit einer Gelatinesorte der bezeichneten Spe-
zifikation herzustellen, darin das Nifedipin bzw. das Di-
hydropyridinderivat in fein kristalliner Form homogen
zu suspendieren und das System über eine geeignete
Dosiervorrichtung in ein Tauchbad mit flüssigem Stick-
stoff zu tropfen. Die auf diese Weise geformten, tiefge-
frorenen Pellets werden anschließend durch Lyophilisa-
tion in den trockenen Zustand überführt.

Vorteilhafterweise werden Dihydropyridinderivate
als mikronisierte Pulver verwendet, weil durch die Ver-
größerung der effektiven Wirkstoffoberfläche gemäß
der Noyes-Whitney-Gleichung ihre in-vivo Lösege-
schwindigkeit im Vergleich zu herkömmlichen Kristal-
len wesentlich gesteigert ist. Dadurch läßt sich wieder-
um ihre Bioverfügbarkeit erhöhen.

Im Rahmen der Erfindung hat sich nun gezeigt, daß
die erfindungsgemäßen Pellets ganz besonders in Kom-
bination mit Dihydropyridinderivaten, die in kolloid-dis-
perser Verteilung vorliegen, dazu geeignet sind, Akut-
Arzneimittel herzustellen. In der Patentanmeldung P 41
40 195.0 der ALFATEC-Pharma GmbH werden z. B.
solche kolloid-dispersen Systeme (Nanosole) und Ver-
fahren zu ihrer Herstellung mit Gelatine beschrieben.
Akut-Arzneimittel, die solche Nanosole enthalten,
zeichnen sich durch eine unmittelbar nach der Wirk-
stofffreisetzung beginnende Resorption aus. Sie verhal-
ten sich also, biopharmazeutisch gesehen, wie eine echte

Lösung, ohne aber eine solche zu sein bzw. ohne die
Nachteile der Anwendung von Tensiden oder organi-
schen Lösungsmitteln nach den Lehren des Standes der
Technik zu besitzen. In den Beispielen ist die Herstel-
lung eines Akut-Arzneimittels für Nifedipin in Pellet-
form auf Nanosolbasis beschrieben.

Für die bereits erwähnten Kombinationspräparate
können Dihydropyridinderivate beispielsweise mit be-
ta-Sympathicolytica oder Diuretika kombiniert werden.

Im Falle von optisch aktiven Substanzen lassen sich
sowohl deren Racemate, wie auch die enantiomerreinen
Komponenten und Mischungen davon einsetzen.

Folgende Beispiele sollen die Erfindung näher erläu-
tern:

Alle Arbeiten mit Dihydropyridinderivaten werden un-
ter Gelblicht (Schutz vor Zersetzung) durchgeführt.

Beispiel 1

Arzneistoff: Nifedipin
Rezeptur der zu verarbeitenden Grundmasse:
300 g Kollagenhydrolysat
750 g Mannit
3950 g destilliertes Wasser.

Das Kollagenhydrolysat und das Mannit werden un-
ter Rühren in dem dest. Wasser gelöst. In dieser Lösung
werden 100 g mikronisiertes Nifedipin, ggf. unter Zusatz
üblicher pharmazeutischer Hilfsstoffe homogen suspen-
diert. Nach Entschäumung unter Vakuum wird die Sus-
pension durch Eintropfen bei Raumtemperatur über die
Cryopel®-Dosiervorrichtung in ein Tauchbad mit flüssi-
gem Stickstoff zu Pellets geformt.

Durch anschließende Gefriertrocknung wird das
Wasser entzogen und man erhält, nach Klassierung, run-
de Formkörper mit einem durchschnittlichen Nifedipin-
gehalt von 2 mg.

Diese Formkörper zerfallen in Wasser von Raumtem-
peratur (Dissolutiontestapparatur gemäß USP, Prüfme-
dium 100 ml Wasser, 23°C) innerhalb von 20 Sekunden
vollständig und geben die enthaltene Nifedipinmenge
frei.

Die getrockneten Formkörper werden in ein dunkel
eingefärbtes Dosierbehältnis abgefüllt, in dem sie vor
Lichtzutritt geschützt sind und aus dem die gewünschte
Dosis entnommen werden kann.

Beispiel 2

Die getrockneten Formkörper aus Beispiel 1 werden
auf einer Exzenterpresse zu Tabletten mit einem durch-
schnittlichen Nifedipingehalt von 10 mg direkt verpreßt.

In einer Dissolutiontestapparatur nach USP (900 ml
0,1 N HCl, paddle, 75 Upm, 37°C) ergibt sich eine voll-
ständige Tablettenauflösung und damit Wirkstofffrei-
setzung innerhalb von 5 Minuten.

Die Pellets aus Beispiel 1 können alternativ in opake
Hartgelatine kapseln mit einem durchschnittlichen Nife-
dipingehalt von 5 mg abgefüllt werden.

Beispiel 3

Die Rezeptur der zu verarbeitenden Grundmasse in
Beispiel 1 wird wie folgt geändert:
300 g Kollagenhydrolysat
60 g Polyvinylpyrrolidon K 15
100 g Saccharose
2540 g destilliertes Wasser.

Die weitere Arbeitsweise erfolgt analog Beispiel 1.

- a) Herstellung eines Nifedipin-Nanosols analog der Patentanmeldung "Pharmazeutisch applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung" der ALFATEC-Pharma GmbH (P 41 40 195.0) 5

300 g einer Gelatine Typ B (40 Bloom, vollentsalzt, isoelektrischer Punkt 4,7) und 40 g Polyvinylpyrrolidon K 15 werden bei 40°C in 4 l destilliertem Wasser gelöst und auf einen pH-Wert von 5,5 eingestellt. 10

40 g Nifedipin werden in 1 l Ethanol gelöst.

Beide Lösungen werden homogen vermischt und der Alkohol wird unter Vakuum entfernt. 15

- b) Herstellung der erfindungsgemäßen Formkörper 15

Das unter a) beschriebene Nanosol wird bei einer Temperatur unterhalb von 30°C durch Eintropfen über eine Cryopel®-Dosiervorrichtung in ein Tauchbad mit flüssigem Stickstoff zu Pellets geformt. 20

Durch Gefrierrocknung wird das Wasser entzogen und man erhält runde Formkörper mit einem durchschnittlichen Nifedipingehalt von 2,5 mg.

Diese Formkörper zerfallen in Wasser von Raumtemperatur (Prüfbedingungen wie in Beispiel 1) innerhalb von 30 Sekunden und setzen das Nifedipin in kolloid-disperser Form frei. 25

Patentansprüche 30

1. Dihydropyridinderivate enthaltende Pellets, gekennzeichnet durch eine Dispersion des Dihydropyridinderivats in einer Matrix, die vorwiegend aus einem Gerüstbildner, nämlich Gelatine, fraktionierter Gelatine, einem Kollagenhydrolysat und/oder einem Gelatinederivat besteht. 35
2. Pellets nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix einen zusätzlichen Gerüstbildner enthält. 40
3. Pellets nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der zusätzliche Gerüstbildner Dextran, ein Zucker, Glyzin, Lactose, Sorbit, Mannit und/oder Polyvinylpyrrolidon ist.
4. Pellet nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt der Matrix an zusätzlichem Gerüstbildner weniger als 50 Gew.-% beträgt. 45
5. Pellets nach einem der Ansprüche 1—4, gekennzeichnet durch einen pharmazeutisch akzeptablen Hilfs- oder Trägerstoff für die Matrix. 50
6. Pellets nach einem der Ansprüche 1—5, gekennzeichnet durch eine Korngröße von 0,2—12 mm.
7. Pellets nach einem der Ansprüche 1—6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Lyophilisat vorliegen.
8. Schnellauflösende Pellets nach einem der Ansprüche 1—7, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix im wesentlichen aus einem Kollagenhydrolysat, einem kaltwasserlöslichen Gelatinederivat oder Gelatine mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb 10⁵ D besteht. 55
9. Schnellauflösende Pellets nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Dihydropyridinderivat Nifedipin, Nitrendipin oder Nisoldipin ist. 60
10. Verfahren zur Herstellung von Dihydropyridinderivate enthaltenden Pellets, dadurch gekennzeichnet, daß man 65

- a) einen Gerüstbildner, nämlich Gelatine, fraktionierte Gelatine, ein Kollagenhydrolysat

und/oder ein Gelatinederivat in einem Lösungsmittel löst,

b) in der Lösung das Dihydropyridinderivat mit möglichst geringer Teilchengröße dispergiert,

c) die Dispersion aus Gerüstbildner und Dihydropyridinderivat in eine tiefkalte inerte Flüssigkeit eintropft und so die Pellets formt, und d) die Pellets trocknet.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man die Dispersion in flüssigen Stickstoff eintropft.

12. Verfahren nach Anspruch 10 und/oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Wasser einsetzt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10—12, dadurch gekennzeichnet, daß man aus der Dispersion Tropfen in gleichmäßiger vorherbestimmter Form mittels eines Dosiersystems herstellt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 10-13, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe d) die Pellets gefrierrocknet.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 10—14, dadurch gekennzeichnet, daß man in Stufe a) die Lösung aus dem Gerüstbildner mit einem zusätzlichen Gerüstbildner, wie Dextran, einem Zucker, Glyzin, Lactose, Sorbit, Mannit und/oder Polyvinylpyrrolidon versetzt.

16. Verwendung der Pellets nach einem der Ansprüche 1—9 als Arzneimittel.

17. Verwendung der Pellets nach einem der Ansprüche 1—9 als Zwischenprodukt zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung.

18. Weiterverarbeitung der Pellets nach einem der Ansprüche 1—9 zur Herstellung von Tabletten.

19. Weiterverarbeitung der Pellets nach einem der Ansprüche 1—9 zur Herstellung von magensaftresistenten Pellets.

20. Weiterverarbeitung der Pellets nach einem der Ansprüche 1—9 zur Herstellung von Hartgelatinekapseln.

21. Weiterverarbeitung der Pellets nach einem der Ansprüche 1—9 zur Herstellung von Trinkgranulaten.

22. Akutarmittel enthaltende Pellets nach einem der Ansprüche 1—9.

BEST AVAILABLE COPY